

Dideoxykanamycin B の眼科領域における検討

徳田 久 弥・葉 田 野 博

杏林大学医学部眼科教室 (主任: 徳田久弥教授)

萱 場 忠 一 郎

いわき市立常磐病院眼科

はじめに

近年アミノ配糖体抗生物質の発展は目覚ましく次々と新しい抗生物質が登場している。今回検討した DKB は Dideoxykanamycin B の略号である。本剤の出現は従来の抗生物質と異なり土壌から得られたり、単なる既知抗生物質の誘導体ではなくしてアミノ配糖体抗生物質に対する耐性菌の耐性機転にもとづいて理論的に耐性菌に有効な構造を推定して作られたものであり、このことに大きな意義があるとされ、果たして臨床的に効果があるかどうか興味の呼ぶ薬剤である。われわれはこの点に関し、DKB の眼科領域において 2, 3 の検討を加えたので、以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

1) 細菌学的検討

昭和 47 年度眼科外来を訪れた眼感染症の患者より分離した病原性ブドウ球菌 30 株に対し、DKB の MIC 分布を検討した。また他のアミノ配糖体抗生物質と比較するため Lividomycin (LVM と略)、Kanamycin (KM と略)、Kanandomycin (AKM と略) の MIC 分布も合せて検討した。その測定方法は日本化学療法標準法に準じた。

2) 吸収に関する検討

家兎の血清内および眼組織内濃度

3 kg 前後の白色成熟家兎を用い DKB 50 mg/kg を筋注し、その後一定時間毎に血液および房水を採取し、その濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。結膜下注射は DKB のアンプル (1 アンプル 50 mg) を用い 5 mg/0.1 ml を家兎の右眼の結膜下で、上直筋の付着部と角膜輪部との中間の部位に投与し、注射眼および他眼の房水および血液を投与後一定時間毎に採取しその濃度を測定した。測定方法は前述と同様である。以上、1 時点の値は 2 家兎 2 眼の平均値である。眼組織内濃度は DKB 50 mg/kg を投与後房水内濃度がピークとなる 2 時間に眼球を摘出し、各組織に分離後ホモジナイズし、その濃度を測定した。測定方法は前述と同様である。試料は 1 家兎 2 眼の平均値である。

成人の血清内濃度

成人の血清内濃度の測定は、10 名の健康な Volunteer に DKB 50 mg と 100 mg を cross over にて投与し、投与後一定時間毎に採血しその濃度を測定した。また LVM, KM, AKM については DKB を投与した者と異なる Volunteer 7 名に投与し筋注後の血清内濃度を測定し、その平均値で DKB と比較した。測定方法は前述と同様である。

II. 実験成績

1) 細菌学的検討

47 年度分離の病原性ブドウ球菌 30 株に対する DKB およびその他のアミノ配糖体抗生物質の MIC 分布の成績は Table 1, 2 のとおりである。

2) 吸収に関する検討

a) 家兎の血清内および眼組織内濃度

家兎に DKB 50 mg/kg を投与後一定時間毎に房水および血液を採取し濃度を測定した。その成績は Table 3, Fig. 1 のとおりである。DKB 50 mg/kg 筋注後、房水内濃度がピークとなる 2 時間の眼組織内濃度は Table 4 のとおりである。また DKB 5 mg/0.1 ml を家兎の結膜下に注射し、その後一定時間毎に注射眼および非注射眼から房水を採取し、また同時点に採血し、その濃度を測定した。その成績は Table 5, Fig. 2 のとおりである。

b) DKB 筋注後の人の血清内濃度

健康な成人 10 名に、DKB 50 mg と 100 mg を cross over にて投与し、投与後 1, 3, 5 時間と 2, 4, 6 時間の 2 グループに分け採血し、その血清内濃度を測定した。その成績は Table 6 のとおりである。またアミ

Table 1. Antibacterial activity of various antibiotics against *Staphylococcus aureus*. (30 strains)

mcg/ ml	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.2
Drug										
LVM			1	7	7	8	6	1		
KM					7	14	8	1		
AKM					1	7	9	10	3	
DKB					1	12	10	6	1	
GM							20	4	6	

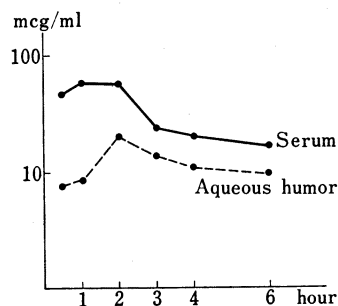
Table 2. Minimal inhibitory concentrations of various antibiotics against 30 strains of *Staphylococcus aureus*.

Strain No.	KM	AKM	LVM	GM	DKB	Strain No.	KM	AKM	LVM	GM	DKB
1	3.12	1.56	6.25	1.56	1.56	16	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78
2	3.12	0.78	6.25	1.56	1.56	17	6.25	0.78	1.56	0.78	1.56
3	3.12	0.39	0.78	0.78	0.78	18	3.12	0.78	1.56	0.39	1.56
4	3.12	0.78	3.12	1.56	0.78	19	6.25	3.12	3.12	1.56	3.12
5	3.12	1.56	12.5	1.56	0.78	20	6.25	3.12	12.5	1.56	3.12
6	3.12	1.56	6.25	0.78	1.56	21	6.25	3.12	12.5	0.39	3.12
7	0.78	0.39	1.56	1.56	0.39	22	1.56	0.78	1.56	1.56	6.25
8	3.12	0.78	3.12	1.56	1.56	23	6.25	3.12	12.5	1.56	3.12
9	3.12	1.56	6.25	1.56	1.56	24	3.12	0.78	3.12	1.56	1.56
10	3.12	0.78	12.5	0.39	3.12	25	6.25	6.25	25	1.56	3.12
11	1.56	0.39	1.56	0.39	0.78	26	1.56	3.12	6.25	1.56	1.56
12	1.56	0.78	3.12	1.56	0.78	27	1.56	1.56	6.25	1.56	3.12
13	6.25	1.56	12.5	1.56	3.12	28	1.56	3.12	12.5	1.56	3.12
14	3.12	1.56	3.12	1.56	3.12	29	3.12	1.56	3.12	0.39	3.12
15	3.12	3.12	6.25	1.56	3.12	30	1.56	1.56	3.12	1.56	1.56

Table 3. Concentrations of DKB in serum and aqueous humor of rabbits after intramuscular injection of 50 mg/kg

hour	mcg/ml Concentration in serum	Concentration in aqueous humor	Ratio (aqueous humor/blood)
0.5	47.0	7.6	16.1
1	59.0	8.5	14.4
2	57.0	20.0	35.1
3	23.5	13.5	57.4
4	20.0	11.0	55.0
6	16.5	9.6	58.2

Fig. 1. Concentrations of DKB in serum and aqueous humor of rabbits after intramuscular injection of 50 mg/kg



ノ配糖体抗生剤である LVM, KM, AKM を7人の Volunteer に筋注し, やはり投与後 2, 4, 6 時間と 1, 3, 5 時間の2グループに分け採血し, その濃度を測定

Table 4. Concentrations of DKB in ocular tissues of rabbit 2 hours after intramuscular injection of 50 mg/kg

Ocular tissues	mcg/ml	Ratio to serum (%)
Cornea	2.8	5.4
Conjunctiva	6.0	11.6
Sclera	2.1	4.0
Aqueous humor	18.5	36.0
Iris and ciliary body	5.4	10.5
Retinochorinoid	5.5	10.7
Eyelid	8.0	15.5
Vitreous body	<0.78	<1.5
Serum	51.3	

Table 5. Concentrations of DKB in aqueous humor of rabbit after subconjunctival injection of 5 mg/0.1 ml

min	mcg/ml Concentration in aqueous humor of injected eye	Concentration in aqueous humor of opposite eye	Concentration in serum
30	10.9	1.6	23.0
60	16.8	2.7	15.8
120	12.8	4.7	10.7
180	10.3	2.7	5.8

し各時点における平均値を示したものが Table 7, Fig. 3 のとおりである。

3) 臨床治療

Table 6. Serum levels of DKB in human after intramuscular injection (mcg/ml)

Name	Sex	Age	Body weight	Dose (mg)		Hour		1		2		3		4		5		6	
								50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
	f.	23	55					6.0	16.0			1.3	8.0			0.6	5.3		
	f.	26	46					7.0	13.0			2.2	5.9			1.0	4.9		
	f.	21	50					6.5	14.5			1.8	8.8			0.8	6.0		
	f.	20	44					6.7	13.0			2.3	5.0			1.2	2.3		
	f.	23	43					7.5	20.0			3.1	8.3			1.5	5.5		
	f.	22	45							4.6	10.0			1.4	5.0			0.8	2.7
	f.	19	64							3.9	13.0			1.1	5.9			0.8	4.2
	f.	24	53							5.5	13.2			2.0	5.3			0.7	2.7
	f.	23	62							4.9	9.5			2.0	4.6			0.7	2.8
	f.	29	57.5							3.6	9.0			1.3	—			0.8	3.9

Fig. 2. Concentrations of DKB in aqueous humor of rabbit after subconjunctival injection (5 mg/0.1 ml)

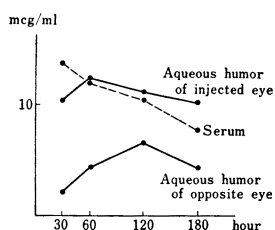


Table 7. Serum levels of various antibiotics after intramuscular injections in human (average values in mcg/ml)

Drug	Dose	Hour					
		1	2	3	4	5	6
LVM	500 mg	37.2	36.2	21.8	16.8	14.4	14.0
KM	500 mg	21.5	22.9	13.2	9.6	8.6	4.7
AKM	200 mg	18.1	13.8	12.0	7.5	5.5	4.4
DKB	50 mg	6.7	4.5	2.1	1.6	1.0	0.8
DKB	100 mg	15.3	10.9	7.2	5.2	4.8	3.1

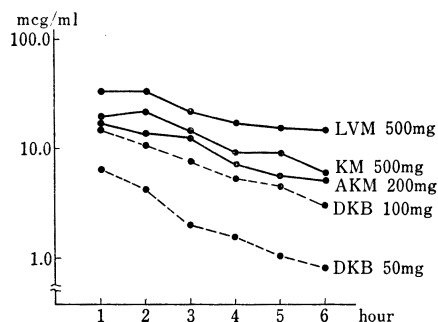
眼科外来を訪れた眼瞼蜂窩織炎、春粒腫、涙嚢周囲炎、角膜浸潤などの12例の眼感染症の患者にDKB 50~100 mgを1日1回筋注にて投与し、その効果を検討した。その成績はTable 8のとおりである。

III. 小括および考察

1) 細菌学的検討

昭和47年度眼科外来を訪れた眼感染症の患者から分離した病原性ブドウ球菌30株に対するDKBのMIC分布をみると、0.39~6.25 mcg/mlの間にあり、とくに1.56~3.12 mcg/mlに30株中22株(73.3%)と集中す

Fig. 3. Serum levels of DKB, LVM, KM and AKM in human after intramuscular injections (average values)



る。このDKBの抗菌力はLVM, KM, AKM, GMの抗菌力と比較するとAKMとほぼ同様のパターンを示し、GMよりやや劣り、KMよりややすぐれ、LVMよりすぐれている成績を示した。またDKBに高度の耐性菌は認められなかった。

2) 吸収に関する検討

家兎にDKB 50 mg/kgを筋注し、その後30分から6時間に到るまで一定時間毎に血液および房水を採取し、DKBの移行濃度を測定すると、血清内濃度は投与後2時間でピークとなり20 mcg/mlを示した。房水内濃度がピークとなる際の房血比は35.1%で、われわれが以前検討した家兎に50 mg/kg投与した際のKMの13.9%, AKM 14.5%よりはるかに高く、KMやAKMより眼内移行が良好であることが知られた²⁾。また投与後6時間のDKBの血清内濃度は16.5 mcg/mlでKMの4.2 mcg/mlやAKMの14.9 mcg/mlより高く、KMやAKMより持続も良好でKMやAKMの投与量より少なくとも効果があると思われる。

Table 8. Clinical results with DKB administration (administered once daily)

No.	Patient	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (day)	Isolated organism	Results	Side effects
1		f.	34	Palpebral cellulitis (right)	100	3		Induration +	—
2		f.	42	Palpebral cellulitis (left)	100	3		+	—
3		f.	29	Palpebral cellulitis (left)	100	3	Incised on 2nd day. <i>St. aureus</i> KM ++, GM ++	+	—
4		m.	36	Palpebral cellulitis (left)	100	3	<i>St. aureus</i> KM ±, GM ++	+	—
5		f.	15	Hordeolum externa (left)	50	3		++	—
6		f.	19	Hordeolum externa (right)	50	3		++	—
7		m.	10	Hordeolum externa (left)	50	3	<i>St. aureus</i> KM ++, GM ++	+	—
8		m.	24	Hordeolum externa (left)	50	2		++	—
9		m.	28	Hordeolum externa (right)	50	3		Induration +	—
10		m.	41	Hordeolum externa (left)	1st day 100 from next day 50	1 2		Induration +	—
11		f.	30	Peridacryophlogosis (right)	100	3		+	—
12		f.	23	Corneal infiltration	1st day 100 from next day 50	1 2		++	—

次に眼組織内濃度を房水内濃度がピークとなる時点にて測定してみると、硝子体を除いては眼組織にはいずれも移行が認められ、血管に富む組織に移行が良好なのは他の抗生物質と同様のパターンを示した。

次に家兎の結膜下に 5 mg/0.1 ml を注射し、その際の注射眼の房水内濃度および他眼の房水内濃度ならびに血清内濃度についてみると、結膜下注射後 30 分で血清内濃度は 23.0 mcg/ml となり注射眼の房水内濃度は 10.9 mcg/ml、他眼の房水内濃度は 1.6 mcg/ml を示し、注射眼の房水内濃度より血清内濃度が高い。また結膜下注射後 180 分では血清内濃度は 5.8 mcg/ml、注射眼の房水内濃度は 10.3 mcg/ml、他眼の房水内濃度 2.7 mcg/ml と注射眼の房水内濃度が血清内濃度より高い。このことは結膜下注射直後は血液内に吸収される量が房水内に移行する量より多く、時間が経過するにつれ注射部位から房水への移行が血液への吸収より、まさるためとも思われる。

次に健康な成人 10 名の Volunteer に、DKB 50 mg と 100 mg を 1 週間の間隔にて cross over にて投与し、その血清内濃度を測定した。10 人の Volunteer を 2 グループを 5 人とし、投与後 1, 3, 5 時間に採血、他のグループは投与後 2, 4, 6 時間に採血した。投与後採血し

た各時点における濃度の平均をみると 1 回 50 mg/kg 投与後の血清内濃度のピークは 1 時間にあり 6.7 mcg/ml、100 mg 投与ではやはりピークは 1 時間で 15.3 mcg/ml を示し、いずれもわれわれの検討した病原性細菌 30 株に対し有効であった。また家兎の実験から得られた房血比 (35%) から投与後 2 時間の人の房水内濃度を推定すると 50 mg 投与の場合には約 1.57 mcg/ml、100 mg 投与では 3.81 mcg/ml となる。この移行濃度は 50 mg 投与では病原性細菌 30 株中 17 株 (56.6%) に、100 mg 投与では 30 株中 29 株 (96.6%) に有効である。このことからみて 100 mg 投与の場合 50 mg 投与に比しどの時点における血液濃度も 2 倍以上を示し、また房水内移行濃度も有効濃度に達する。また DKB の血清内濃度を KM, AKM, GM 投与後の人の血清内濃度と比較すると、DKB 100 mg 投与は AKM 200 mg 投与の際の血清内濃度にほぼ匹敵する。従がつてわれわれは AKM 200 mg 投与の眼感染症の効果からみても本剤の投与量は 100 mg 1 日 1 回のほうが望ましいと思われた。

3) 臨床治験

DKB 50 mg, 100 mg 投与後の人の血清内濃度からみて比較的重症と思われる眼瞼蜂窩織炎 4 例、涙嚢周囲炎 1 例に 100 mg を投与、麦粒腫などの残存性の感染症に

50 mg を投与し、その効果を検討した。その効果判定基準は簡単に次のように定めた。すなわち外科的処置を行わず炎症の治癒したものを著効⁺、外科的処置を行なったが使用により病状の軽快したものを、または治癒後局所に硬結を残して治癒したものを有効⁺、使用にもかかわらず病状の悪化したものを無効とした。また角膜疾患に対しては治癒したものを著効⁺とした。全症例 12 例中著効 4 例、有効 8 例あり、投与後切開排膿したものは 1 例、投与後切開排膿したものの 2 例で、いずれも *St. aureus* が検出され、KM, GM にいずれも感受性を有し、DKB に対しても有効と思われた。投与法は 1 日 1 回 50~100 mg、時に初回 100 mg、以後 2 日目から 50 mg 投与の場合もあつたが、投与期間はいずれも 2~3 日間で有効であり副作用についてはわれわれの症例では何ら経験していない。眼感染症に対し全身的投与および系統的投与にて、充分使用し得る薬剤であると思われた。

結 論

1. 病原性ブドウ球菌 30 株に対する DKB の抗菌力は AKM にほぼ匹敵し、その MIC 分布は 6.25~0.39 mcg/ml にあり、3.12 mcg/ml に集中する。

2. DKB 50 mg/kg 投与後の家兎の血清内濃度は 1 時間でピークとなり、房水内濃度は 2 時間でピークとなる。

3. 家兎に 50 mg/kg 筋注後 2 時間の眼組織内濃度を測定すると硝子体を除いては眼組織にはいずれも移行が認められ、とくに房水内移行は良好である。

4. 家兎の球結膜下に DKB 5 mg/0.1 ml を注射した際の房水内濃度は投与後 3 時間にも高く、有効濃度に達する。

5. 健康な成人 10 名に、DKB 50 mg と 100 mg を cross over にて投与し、その血清内濃度をみると 50 mg 投与の際のピーク時の血清内濃度は病原性ブドウ球菌の 56.6% を発育阻止し、100 mg 投与の際では 96.6% を発育阻止する。

6. 臨床的に眼感染症 12 例に使用し、だいたい良好な成績を得た。とくに忌むべき副作用は認めていない。

文 献

- 1) 第 1 回 DKB 検討会要約集
- 2) 葉田野 博ほか : Chemotherapy 17, 1847, 1969

USE OF DIDEOXYKANAMYCIN B IN OPHTHALMOLOGY

HISAYA TOKUDA, HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Kyorin University

(Director : Prof. H. TOKUDA)

TYUITIRO KAYABA

Clinic of Ophthalmology, Joban Hospital

A new antibiotic, dideoxykanamycin B (DKB) was studied to evaluate this possible uses in ophthalmology.

1) Sensitivity of organisms isolated from human clinical materials : All staphylococci *in vitro* studied were sensitive to 6.25 mcg/ml or less of DKB.

DKB showed similar excellent bacteriostatic effects *in vitro* experiments to aminodeoxykanamycin.

2) DKB showed definitely superior penetration into the aqueous humor than aminodeoxykanamycin or kanamycin in rabbit experiments after intramuscular or subconjunctival injection.

3) DKB was administered intramuscularly at the dose of 100 mg to 7 volunteers.

The blood concentration of average value of 7 cases was 15.3 mcg/ml after 1 hour, and 3.1 mcg/ml even after 6 hours.

4) Twelve patients with extraocular infection were treated intramuscularly with daily administration of 50~100 mg of DKB.

All of these cases improved by the treatment, and no side effect was observed.